



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
(ГНЦ РАМН)

Выдержки из Итогового Отчета

о выполнении клинического исследования «Изучение эффективности, переносимости препарата Лейкостим® (ЗАО «БИОКАД», Россия) в сравнительном рандомизированном клиническом исследовании с препаратом Нейпоген® («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария) при лечении онкобольных с целью нормализации показателей крови после проведенной химиотерапии»

УТВЕРЖДАЮ:

Директор Гематологического Научного Центра
Российской академии медицинских наук
академик РАН и РАМН, д.м.н., проф.

А. И. Воробьев

«12» декабря 2005 г.

12 декабря 2005 г.

г. Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4а
Гематологический научный центр РАМН

ОГЛАВЛЕНИЕ

1	Основания для проведения исследования	4
2	Введение	4
3	Цели и задачи исследования	6
4	Базы исследования	6
5	Дизайн исследования	7
6	Описание исследуемой выборки	8
6.1	Количество испытуемых	8
6.2	Формирование групп больных	8
6.3	Критерии включения	10
6.4	Критерии исключения	10
7	Описание терапевтических режимов	11
7.1	Схема лечения	11
7.2	Препараты для исследования	11
8	Клинико-лабораторные исследования	11
9	Блок-схема исследования	13
10	Методы анализа результатов исследования	15
10.1	Методы оценки безопасности препарата	15

10.2	Методы оценки переносимости препарата	15
10.3	Методы оценки эффективности препарата	16
11	Результаты первого этапа клинического исследования	17
11.1	Первая группа (Лейкостим® в 1/2 предполагаемой терапевтической дозы)	17
11.1.1	Оценка безопасности и переносимости применения препарата Лейкостим® в 1/2 предполагаемой терапевтической дозы	18
11.1.2	Отмеченная эффективность	19
11.2	Вторая группа (Лейкостим® в полной предполагаемой терапевтической дозе)	20
11.2.1	Оценка безопасности и переносимости применения препарата Лейкостим® в полной предполагаемой терапевтической дозе	21
11.2.2	Отмеченная эффективность	22
11.3	Заключение	23
12	Результаты второго этапа клинического исследования	24
12.1	Результаты исследования в группе больных, получавших Лейкостим®	24
12.1.1	Оценка безопасности и переносимости препарата Лейкостим®	31
12.1.2	Оценка эффективности препарата Лейкостим®	32
12.2	Результаты исследования в группе больных, получавших Нейпоген®	33
12.2.1	Оценка безопасности и переносимости препарата Нейпоген®	36
12.2.2	Оценка эффективности препарата Нейпоген®	37
13	Сравнительный анализ результатов применения препаратов Лейкостим® и Нейпоген®	38
13.1	Сравнительный анализ безопасности и переносимости исследуемых препаратов	38
13.2	Сравнительный анализ эффективности исследуемых препаратов	44
14	Заключение	46
15	Выводы	47

В отчете представлены и проанализированы результаты I и II этапов клинического исследования по оценке переносимости, безопасности и терапевтической активности препарата Лейкостим[®], выполненного на 80 больных злокачественными новообразованиями, с группой сравнения из 15 больных, получавших препарат Нейпоген[®].

1. Основания для проведения исследования

Основаниями для проведения исследования препарата Лейкостим[®] производства ЗАО «Биокад», Россия (143422, Московская обл., Красногорский район, пос. Петрово-Дальнее), лекарственная форма - раствор для внутривенных и подкожных инъекций, во флаконах по 1.0 мл, являются: Разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №436 от 02.11.04 г.), Разрешение Комитета МИБП от 23.09.04 г. и Комитета по медицинской этике при Национальном органе контроля медицинских иммунобиологических препаратов (выписка №32 от 21.09.04 г.) (см. Приложение).

2. Введение

Известно, что большинство цитостатических препаратов, основной сферой применения которых является онкология, приводит к развитию разнообразных токсических реакций, наибольшее значение из которых имеет обратимое угнетение процесса выработки костным мозгом клеток крови – миелопоэза. Химиотерапия вызывает подавление всего кроветворения в целом, но наибольшее клиническое значение имеет снижение уровня гранулоцитов – нейтропения. Даже кратковременное падение количества гранулоцитов ниже порогового уровня 500 мкл^{-1} ($0.5 \times 10^6/\text{л}$) может привести к развитию фатальных по своей тяжести инфекционных осложнений, в частности сепсиса. Кроме того, инфекционные осложнения неизбежно увеличивают интервалы между очередными курсами полихимиотерапии. Это приводит к уменьшению дозы/интенсивности программы химиотерапии в целом, что пагубно сказывается на результатах лечения.

До самого последнего времени проведение программной химиотерапии у больных нелейкемическими гемобластозами – хроническими лейкозами, лимфомами и лимфогранулематозом – столь глубокой нейтропении не вызывало. Однако прогресс в лечении большинства гемобластозов и сегодня неразрывно связан с увеличением дозы/интенсивности химиотерапии. Не является исключением и лимфогранулематоз, в лечении прогностически неблагоприятных форм которого наибольшую эффективность показала программа BEACOPP усиленный. Доза/интенсивность программы BEACOPP усиленный, по крайней мере, в 1.4 раза превосходит соответствующий

показатель для базовой программы BEACOPP, которая у подавляющего большинства больных приводит к развитию нейтропении II-III степени. Поэтому из соображений безопасности колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) включены в протокол лечения больных по программе BEACOPP усиленный.

В настоящее время на рынке представлено несколько препаратов Г-КСФ, применяемых для стимуляции выработки нейтрофилов у больных, находящихся на курсах интенсивной химиотерапии и у здоровых лиц – доноров стволовых клеток. Существенным фактором, ограничивающим широкое использование этих препаратов, является их высокая стоимость.

Препарат Лейкостим[®] является лекарственной формой человеческого рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Основное биологическое действие Г-КСФ – гемопоэтическое, главным образом нейтрофилопоэтическое. Его введение в организм приводит к увеличению содержания в крови функционально активных нейтрофилов. Кроме этого препарат повышает биохимическую (синтез протеаз), фагоцитарную, хемотаксическую активности, усиливает в организме синтез других цитокинов (интерферонов, трансформирующего фактора роста β и др.). Тем самым активизируются различные неспецифические и специфические механизмы защиты организма от инфекции.

Представленный для клинических испытаний препарат Лейкостим[®] является аналогом широко используемых зарубежных препаратов Г-КСФ, в частности препарата Нейпоген[®] («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария). Ввиду идентичности препаратов, они использовались по однотипным показаниям, в одинаковых дозах и при одинаковых способах введения. По имеющимся литературным данным нет необходимости в формировании групп с плацебо.

Данные литературы и опыт врачей, проводящих исследование, свидетельствуют о том, что потенциальные побочные действия исследуемого препарата могут проявляться в виде миалгии, оссалгии, повышении температуры тела, болезненности в местах подкожных инъекции, лейкоцитоза и тромбоцитопении. К редким и крайне редким побочным действиям филграстима относятся умеренная спленомегалия у больных с исходно не увеличенной селезенкой, васкулит, распространенный отек подкожной клетчатки, одышка, наджелудочковая тахикардия и перикардиальный выпот.

Все перечисленные побочные действия полностью обратимы и угрозы для жизни больных не представляют. Данные обо всех побочных эффектах Лейкостима[®] («БИОКАД», Россия), включая и те, возникновение которых лишь предположительно было связано с его применением, заносились в истории болезни и отчеты, а затем анализировались при оценке переносимости препарата.

3. Цели и задачи исследования

Цель исследования – оценка безопасности, переносимости и терапевтической эффективности препарата Лейкостим® в профилактике и лечении нейтропении у онкологических больных, получающих химиотерапию, а также сравнительный анализ результатов применения препаратов Лейкостим® и Нейпоген®.

Основные задачи исследования:

1. Оценка безопасности препарата Лейкостим® (ЗАО «БИОКАД», Россия).
2. Оценка переносимости препарата Лейкостим® (ЗАО «БИОКАД», Россия).
3. Оценка сравнительной переносимости препаратов Лейкостим® (ЗАО «БИОКАД», Россия) и Нейпоген® («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария).
4. Изучение терапевтической эффективности препарата Лейкостим® (ЗАО «БИОКАД», Россия) в качестве средства лечения нейтропении, обусловленной химиотерапией у больных злокачественными новообразованиями (базы №2 и №3).
5. Изучение эффективности препарата Лейкостим® (ЗАО «БИОКАД», Россия) в качестве средства профилактики длительной нейтропении, обусловленной дозоинтенсивной химиотерапией (база №1).
6. Оценка сравнительной терапевтической эффективности препаратов Лейкостим® (ЗАО «БИОКАД», Россия) и Нейпоген® («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария).

4. Базы исследования

1. Государственное учреждение Гематологический научный центр Российской Академии медицинских наук (ГНЦ РАМН)
2. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена)
3. Московская городская онкологическая больница №62 (МГОб №62)

Руководитель исследования:

Директор ГНЦ РАМН, академик РАН и РАМН, д.м.н., проф. А. И. Воробьев (контактный тел. 213-2123)

Главный исследователь базы №1:

Старший научный сотрудник ГНЦ РАМН, к.м.н. Т. Н. Моисеева (контактный тел. 213-2645)

Главный исследователь базы №2:

Зав. отделением химиотерапии к.м.н. Л.В. Болотина (контактный тел. 945-8816)

Главный исследователь базы №3:

Главный врач МГОб №62, д.м.н., проф. А.Н.Махсон (контактный тел. 561-2318)

5. Дизайн исследования

Данное клиническое испытание является сравнительным рандомизированным проспективным исследованием.

Все больные, включенные в настоящее исследование, находились на стационарном или амбулаторном лечении.

Первое введение препарата Лейкостим[®] проводилось не ранее, чем через 24 часа после последнего введения химиопрепаратов.

На I этапе исследования, в первой группе из 10 человек Лейкостим[®] (ЗАО «БИОКАД», Россия) вводился подкожно 1 раз в сутки в разовой дозе 2,5 мкг/кг (1/2 предполагаемой терапевтической дозы) до ликвидации нейтропении (до повышения содержания нейтрофилов в крови свыше $2 \times 10^9/\text{л}^{-1}$). После окончания исследования в первой группе, при условии хорошей переносимости и безопасности препарата, набиралась вторая группа из 10 пациентов. Во второй группе пациенты получали Лейкостим[®] (ЗАО «БИОКАД», Россия) подкожно 1 раз в сутки в разовой дозе 5,0 мкг/кг (терапевтическая доза) до ликвидации нейтропении. После окончания исследования во 2-й группе производилась оценка переносимости предполагаемой терапевтической дозы препарата.

На II этапе исследования в группах больных, получавших Лейкостим[®], изучалась не только переносимость, но и эффективность исследуемого препарата. Лейкостим[®] вводился в полной терапевтической дозе 5.0 мкг/кг. На базе №1

введение препарата начинали на +9 день от начала курса полихимиотерапии (но не ранее, чем через 24 часа от последнего введения цитостатиков) и продолжали вводить один раз в день в течение 5 дней подряд. На базах №2 и №3 Лейкостим® (ЗАО «БИОКАД», Россия) вводился подкожно 1 раз в сутки в разовой дозе 5,0 мкг/кг до ликвидации нейтропении (до повышения содержания нейтрофилов в крови свыше $2 \times 10^9/\text{л}^{-1}$).

Больные из групп сравнения получали Нейпоген® в терапевтической дозе 5.0 мкг/кг. Препарат вводился подкожно 1 раз в сутки в разовой дозе 5,0 мкг/кг до ликвидации нейтропении (до повышения содержания нейтрофилов в крови свыше $2 \times 10^9/\text{л}^{-1}$).

В случае неэффективности исследуемого препарата, приводящей к развитию глубокой и затяжной нейтропении, чреватой тяжелыми инфекциями и многодневной отсрочкой следующего курса полихимиотерапии, предусматривалась возможность замены Лейкостима® на полные терапевтические дозы препарата Нейпоген® («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария). В соответствии с утвержденным протоколом исследования такие пациенты должны исключаться из последующего анализа. Однако после применения Лейкостима® содержание всех форменных элементов в крови у всех получавших исследуемый препарат больных было достаточным для начала очередного курса в полных дозах, а все инфекционные осложнения были купированы. Таким образом, замены препаратов не потребовалось, и ни один пациент исключен не был.

6. Описание исследуемой выборки

6.1. Количество испытуемых

- I этап – 20 больных
- II этап – 60 больных + 15 пациентов в группе сравнения
 - База №1: 15 пациентов получали Лейкостим®, 5 пациентов – Нейпоген®
 - База №2: 30 пациентов получали Лейкостим®, 10 пациентов – Нейпоген®
 - База №3: 15 пациентов получали Лейкостим®

6.2. Формирование групп больных

I этап: Две группы, из 10 пациентов каждая, формировались из числа больных опухолями основной локализации, находившихся на стационарном лечении в МНИОИ им. П.А.Герцена, и получавших химиотерапию, повлекшую развитие нейтропении и/или лейкопении II-IV степени. Формирование второй группы проводилось после окончания исследования в первой группе и промежуточной оценки переносимости и безопасности препарата.

II этап:**База №1:**

Группы формировались из пациентов с лимфогранулематозом II, III или IV стадии по классификации Энн-Арбор (любые гистологические формы заболевания по классификации ВОЗ 2001 г.), получающих полихимиотерапию по программе BEACOPP усиленный - как первичных больных, так и уже получивших от 2-х до 3-х курсов полихимиотерапии. Пациенты первой группы из 15 человек получали Лейкостим[®] подкожно в дозе 5.0 мкг/кг в сутки, что составляет полную терапевтическую дозу препарата. Во второй группе 5 больных получали препарат сравнения Нейпоген[®] подкожно в аналогичной дозе 5.0 мкг/кг в сутки. Формирование групп осуществлялось методом случайной выборки. Единица выборки – 1 человек. В основную группу и группу сравнения включались пациенты с близкой тяжестью заболевания.

База №2:

Группы формировались методом случайной выборки из числа больных опухолями основной локализации, находившихся на стационарном лечении (в том числе, в дневном стационаре) в МНИОИ им. П.А.Герцена, и получавших химиотерапию, повлекшую развитие нейтропении и/или лейкопении II-IV степени. Пациенты первой группы из 30 человек получали Лейкостим[®] подкожно в дозе 5.0 мкг/кг в сутки, что составляет полную терапевтическую дозу препарата. Во второй группе 10 больных получали препарат сравнения Нейпоген[®] подкожно в аналогичной дозе 5.0 мкг/кг в сутки. Формирование групп осуществлялось методом случайной выборки. Единица выборки – 1 человек. В основную группу и группу сравнения включались пациенты с близкой тяжестью заболевания.

База №3:

Группа из 15 человек формировалась из числа больных опухолями основной локализации, находившихся на стационарном лечении в МГОБ №62, и получавших химиотерапию, повлекшую развитие нейтропении II-IV степени.

Все группы сформированы из лиц, подписавших протокол информированного согласия до начала первой процедуры, оговоренной протоколом исследования. Подробную информацию о типе препарата и сущности проводимого исследования испытуемые получали из памятки больного и личной беседы с лечащим врачом.

6.3. Критерии включения

- Возраст старше 18 лет
- Отсутствие терапии препаратами цитокинов (интерлейкинами 1 и 2, эритропоэтином, интерфероном и индукторами цитокинов) в течение, по крайней мере, одного предшествующего месяца
- Способность, по мнению исследователя, выполнять требования протокола
- Предоставление письменного информированного согласия.
- **База №1:** Больные с лимфогранулематозом (любые гистологические формы заболевания по классификации ВОЗ 2001 г.) со II, III или IV стадией опухоли по классификации Энн-Арбор, получающие полихимиотерапию по программе BEACOPP усиленный
- **Базы №2 и 3:** Нейтропения и/или лейкопения II-IV степени, развившаяся после химиотерапии.

6.4. Критерии исключения

- Беременность
- Период лактации
- Сопутствующие нарушения функции легких, печени и почек в стадии декомпенсации
- Сопутствующие миелопролиферативные заболевания (хронический миелолейкоз, сублейкемический миелоз, идиопатическая тромбоцитемия, эритремия)
- Гиперчувствительность к препаратам Г-КСФ или другим компонентам препарата, которая устанавливается по данным анамнеза или во время первого введения препарата
- Подтвержденная ВИЧ-инфекция
- Сопутствующие аутоиммунные заболевания, в частности, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, различные васкулиты
- Сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания
- Известная зависимость – алкоголизм или наркомания
- Полное парентеральное или зондовое питание
- Наличие сопутствующих психоневрологических заболеваний (в том числе компенсированных или возникших на фоне лечения).

7. Описание терапевтических режимов

7.1. Схема лечения

На базе исследования №1 всем больным назначался один и тот же курс полихимиотерапии по схеме BEACOPP усиленный. Назначение препаратов Г-КСФ проводилось с целью сокращения продолжительности периода нейтропении. Однотипность проводимого лечения позволила исключить возможные различия в динамике восстановления показателей крови, которые могли быть обусловлены применением разных программ химиотерапии на ограниченном контингенте больных.

На базах исследования №2 и №3 больным проводились различные курсы химиотерапии. Назначение препаратов Г-КСФ проводилось с целью лечения развившейся нейтропении II-IV степени. Введение исследуемого препарата и препарата сравнения осуществлялось до восстановления нормального количества нейтрофилов в периферической крови.

7.2. Препараты для исследования

Исследуемый препарат:

Торговое название: Лейкостим[®] (Leucostim) (ЗАО «БИОКАД», Россия).

Непатентованное название: филграстим.

Раствор Лейкостим[®] для подкожного и внутривенного введения, бесцветный, прозрачный или слегка опалесцирующий во флаконах по 1.0 мл. Каждый флакон содержит 300 мкг филграстима.

Препарат сравнения:

Торговое название: Нейпоген[®] (Neupogen) («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария).

Раствор Нейпоген[®] («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария) для инъекций, бесцветный, прозрачный или слегка опалесцирующий во флаконах по 1,0 мл. Каждый флакон содержит 300 мкг филграстима.

Препарат, официально разрешенный для широкого медицинского применения, аналогичный по биологическому действию «Лейкостим» (ЗАО «БИОКАД», Россия).

8. Клинико-лабораторные исследования

Клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы сыворотки крови выполнялись в соответствии с общепринятыми стандартными методиками. Схема проведения клинико-лабораторных исследований представлена в таблице 1.

Таблица 1. Лабораторные исследования

Вид исследования	Изучаемые показатели	Кратность исследования
Общеклинические анализы	1. Общий анализ крови с подсчетом формулы крови	База №1: перед первым введением Г-КСФ, а также на +10, +14, +18, +22 сутки и перед выпиской (или началом следующего курса химиотерапии) Базы №2 и №3: перед первым введением Г-КСФ, на следующий день после его 1 введения и (при необходимости) на 3,5 и последующие нечетные дни введения препарата, после завершения его введения и перед выпиской (или началом следующего курса химиотерапии)
	2. Общий анализ мочи 3. Биохимический анализ крови а) общий белок б) креатинин в) мочевины г) мочевая кислота д) АлТ е) АсТ ж) ЛДГ з) электролиты (К+, Na+)	База №1: перед первым введением Г-КСФ, а также на +10, +14, +18, +22 сутки и перед выпиской (или началом следующего курса химиотерапии) Базы №2 и №3: перед первым введением Г-КСФ, после завершения его введения и перед выпиской (или началом следующего курса химиотерапии)
Инструментальные исследования	1. ЭКГ	Перед введением Г-КСФ, после последнего введения Г-КСФ и в случае необходимости
Иммунный статус (только на базе №1)	1. Содержание IgG, IgA и IgM в сыворотке крови	Исследование проводилось до химиотерапии, перед введением препарата Г-КСФ и перед началом следующего курса химиотерапии
Прочие	Посевы крови, мочи, мокроты (бронхиального лаважа), мазков из зева, прямой кишки на бактерии и грибы, ПЦР и ИФА исследования	Выполнялись при возникновении инфекционных осложнений

Забор материала для проведения перечисленных исследований производится в одно и то же время суток (утром).

9. Блок-схема исследования

Таблица 2. Блок-схема проведения исследования на базе №1.

Этап	0 -+8 день от начала курса (перед 1-ым введением препарата)	+10 день от начала курса	+14 день от начала курса	+18 день от начала курса	+22 день от начала курса	Перед выпиской
Отбор больных	X					
Получение информированного согласия	X					
Клинико-лабораторные исследования (табл. 1)	X	X	X	X	X	X
Выявление осложнений*		X	X	X	X	X
Уточнение характера и причины выявленных осложнений		X	X	X	X	X
Оценка тяжести побочных эффектов **		X	X	X	X	X

* В целях оценки безопасности препарата регистрировали возникновение неблагоприятных явлений (НЯ) (см. раздел 9.1).

** Побочные эффекты оценивались в течение всего периода наблюдения ежедневно, а в течение первых 24 часов после введения препарата - каждые 3 часа.

Таблица 3. Блок-схема проведения исследования на базах №2 и №3.

Этап обследования	Перед 1-м введением препарата	После каждого введения препарата	После 1-го и последнего введения	После каждого нечетного введения	Перед выпиской или началом следующего курса химиотерапии
Отбор пациентов	X				
Получение информированного согласия	X				
Клинико-лабораторные исследования	X		X		X
Общий анализ крови	X		X	X	X
Выявление осложнений*		X	X	X	X
Уточнение/появление сопутствующих заболеваний		X	X	X	X
Мониторинг побочных реакций**		X	X	X	X

* В целях оценки безопасности препарата регистрировали возникновение неблагоприятных явлений (НЯ) (см. раздел 9.1).

** Побочные эффекты оценивались в течение всего периода наблюдения ежедневно, а в течение первых 24 часов после введения препарата - каждые 3 часа.

10. Методы анализа результатов исследования

Индивидуальная регистрационная карта пациента заполнялась на основании опроса и осмотра больного, данных клинического обследования и лабораторных исследований.

10.1 Методы оценки безопасности препарата

Безопасность оценивалась на основании анализа характера, частоты и тяжести возникающих неблагоприятных явлений (НЯ).

НЯ считается возникновение любого неблагоприятного события медицинского характера, возникающее у больного, получившего препарат, которое не обязательно имеет причинную связь с его введением. Поэтому НЯ может считаться любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (например, клинически значимый, отклоняющийся от нормы лабораторный показатель), симптом или болезненное состояние, которые связаны по времени возникновения с использованием Лейкостима[®] (ЗАО «БИОКАД», Россия), вне зависимости от того расцениваются ли они как связанные с данным препаратом, или нет.

В соответствии с требованиями утвержденного протокола исследования к НЯ относятся:

- обострение ранее существовавшего заболевания;
- состояние, обнаруженное или диагностированное после начала применения Лейкостим[®] (ЗАО «БИОКАД», Россия), даже если предполагается, что оно могло существовать еще до начала данного исследования.

10.2 Методы оценки переносимости препарата

Каждый включенный в исследование больной вел дневник, в котором отмечал характер побочных реакций, их субъективную выраженность по 3-х балльной шкале, а также время и условия их возникновения. Вся полученная таким образом информация вносилась в историю болезни и карту больного.

Для стандартизации анализа тяжести побочных эффектов использовалась представленная ниже 3-х балльная количественная шкала оценки жалоб и симптомов:

1. 0 баллов – жалобы и симптомы отсутствуют;
2. 1 балл – жалобы и симптомы выражены умеренно;
3. 2 балла – жалобы и симптомы выражены сильно.

Критериями плохой переносимости препарата считали появление неадекватных реакций на введение препарата Лейкостим[®] в виде ощущений боли и дискомфорта, других объективных симптомов и субъективных состояний пациентов, связываемых с применением препарата.

10.3. Методы оценки эффективности препарата

Лечение рассматривали как эффективное в случае выхода пациентов из нейтропении после применения препарата Лейкостим[®], позволившего избежать развития инфекционных осложнений и выписать больного из стационара или продолжить курс химиотерапии.

Лечение рассматривали как неэффективное в случае отсутствия положительной динамики нейтропении, невозможности продолжения химиотерапии или выписки из стационара в запланированные сроки.

Количественными показателями эффективности препарата считались сроки выхода из нейтропении (количество инъекций, понадобившихся для ликвидации нейтропении).

11. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

11.1. Первая группа (Лейкостим® в ½ предполагаемой терапевтической дозы)

Первичной целью исследования данной группы из 10 больных была оценка безопасности и переносимости препарата Лейкостим® в дозе, составляющей ½ предполагаемой терапевтической дозы (2,5 мкг/кг в сутки), у больных с опухолями основной локализации, получавших химиотерапию, приведшую к угнетению кроветворения; анализ эффективности имел вторичное значение.

До введения исследуемого препарата у всех 10 пациентов отмечались лейкопения и нейтропения. После однократного введения препарата у 9 пациентов из 10 отмечалось восстановление уровня общего числа лейкоцитов (Таблица 4) и нейтрофилов (Таблица 5) до нормы, при этом у 2 из них после однократного введения отмечались лейкоцитоз и абсолютный нейтрофилез. У 1 пациента после однократного введения препарата отмечалось незначительное повышение общего числа лейкоцитов и нейтрофилов, что потребовало назначения повторных инъекций препарата. После четвертого введения произошло восстановление уровня общего числа лейкоцитов и нейтрофилов до нормы. У 6 пациентов, которым через 18-25 дней после введения Лейкостима® проводился следующий курс химиотерапии, на момент начала курса наблюдались нормальные уровни лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови.

Таблица 4. Уровень общего числа лейкоцитов до и после введения Лейкостима® у пациентов, получавших ½ терапевтической дозы.

№ п/п	Уровень лейкоцитов до введения препарата (10 ⁹ /л)	Уровень лейкоцитов после 1-го введения препарата (10 ⁹ /л)	Уровень лейкоцитов после 4-го введения препарата (10 ⁹ /л)	Уровень лейкоцитов перед следующим курсом химиотерапии (10 ⁹ /л)
1.	0,8	1,4	7,6	-
2.	2,4	15,6	-	6,8
3.	1,5	7,5	-	6,3
4.	2,2	5,6	-	7,4
5.	2,3	8,5	-	5,6
6.	2,9	14,6	-	-
7.	1,8	8,1	-	5,5

8.	2,6	7,7	-	-
9.	2,5	6,1	-	-
10.	2,7	8,3	-	4,1

Примечание: общее число лейкоцитов в норме - $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$.

Таблица 5. Уровень абсолютного числа нейтрофилов до и после введения Лейкостима® у пациентов, получавших 1/2 терапевтической дозы.

№ п/п	Уровень нейтрофилов до введения препарата ($10^9/\text{л}$)	Уровень нейтрофилов после 1-го введения препарата ($10^9/\text{л}$)	Уровень нейтрофилов после 4-го введения препарата ($10^9/\text{л}$)	Уровень лейкоцитов перед следующим курсом химиотерапии ($10^9/\text{л}$)
1.	0,12	0,308	4,94	-
2.	1,368	13,572	-	3,4
3.	0,315	4,125	-	3,12
4.	0,374	3,36	-	6,364
5.	1,449	7,82	-	5,152
6.	1,566	13,286	-	-
7.	1,278	7,45	-	4,785
8.	1,89	6,0	-	-
9.	2,0	5,12	-	-
10.	0,189	6,059	-	2,501

Примечание: абсолютное число нейтрофилов в норме – $1,8-7,0 \times 10^9/\text{л}$.

11.1.1. Оценка безопасности и переносимости применения препарата Лейкостим® в 1/2 предполагаемой терапевтической дозы

Местные реакции (гиперемия, отек, гипертермия) в зоне инъекции не были отмечены ни у одного пациента. Не было зарегистрировано ни одного случая общих токсических явлений или нарушений со стороны каких-либо органов и систем. Изменения лабораторных показателей после введения Лейкостима® были незначительны и не требовали коррекции. Таким образом, переносимость испытуемого препарата в 1/2 предполагаемой терапевтической дозы хорошая.

В результате анализа данных исследования, неблагоприятных явлений (НЯ), связанных с препаратом и влекущих за собой выбывание из исследования, отмечено не было. Наиболее часто отмечавшиеся НЯ (повышение АД, изменение

лабораторных показателей: повышение АСТ, АЛТ, креатинина, щелочной фосфатазы, тромбоцитопения) были, вероятно, ассоциированы с проявлениями основного заболевания или последствиями химиотерапии. Лейкоцитоз и нейтрофилез являлись проявлением терапевтического действия препарата, не принося вреда организму пациента, а потому не могут рассматриваться в качестве неблагоприятных явлений. Умеренный моноцитоз, наблюдаемый иногда при назначении Г-КСФ, также не имеет неблагоприятных последствий для больного.

Таким образом, анализ результатов применения Лейкостима® в 1-ой группе больных свидетельствует о том, что ежедневные п/к инъекции исследуемого препарата в 1/2 предполагаемой терапевтической дозы безопасны и хорошо переносятся больными. Это позволило приступить к исследованию безопасности, переносимости и эффективности препарата в терапевтической дозе (5 мкг/кг массы тела в сутки) во второй группе больных.

11.1.2. Отмеченная эффективность

Оценка эффективности не являлась первоочередной задачей на данном этапе исследования препарата. Однако было отмечено, что у 9-ти из 10-ти пациентов после однократного введения 1/2 предполагаемой терапевтической дозы Лейкостима® имела место нормализация общего числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов, которая позволила продолжить химиотерапию или выписать пациентов из стационара. У одной пациентки вышеперечисленные показатели были восстановлены после 4-х инъекций. Эффект Лейкостима® был стойким, что выражалось в сохранении нормального числа нейтрофилов к началу следующего курса химиотерапии (проводившемуся через 18-25 дней после введения Лейкостима®) у 6 больных и отсутствии информации об инфекционных осложнениях у больных, выписавшихся из стационара (N=4).

Таким образом, результаты исследования позволяют предположить, что подкожные инъекции 1/2 предполагаемой терапевтической дозы Лейкостима® обладают значительной клинической эффективностью при лечении нейтропении, являющейся следствием химиотерапии у онкологических больных.

11.2. Вторая группа (Лейкостим® в полной предполагаемой терапевтической дозе)

Основной целью исследования данной группы из 10 больных была оценка безопасности и переносимости препарата Лейкостим® в предполагаемой терапевтической дозе (5 мкг/кг в сутки); анализ эффективности имел вторичное значение.

Контингент больных был аналогичен первой группе по численности и составу – во вторую группу вошли 10 пациентов с опухолями основных локализаций, получавших химиотерапию, приведшую к угнетению кроветворения. Набор пациентов производился после оценки результатов применения препарата Лейкостим® в первой группе, показавшей его хорошую переносимость и безопасность.

До введения исследуемого препарата у всех 10 пациентов отмечались лейкопения и нейтропения. После однократного введения препарата у 7 пациентов из 10 отмечался выход из лейкопении и нейтропении (Таблица 6) и нейтрофилов (Таблица 7), при этом у 4 из них после однократного введения отмечались лейкоцитоз и абсолютный нейтрофилез. У 3 пациентов после однократного введения препарата отмечалось незначительное повышение общего числа лейкоцитов и нейтрофилов, что потребовало назначения повторных инъекций препарата. После четвертого введения произошло восстановление уровня общего числа лейкоцитов и нейтрофилов до нормы. У 5 пациентов, которым через 20-22 дня после введения Лейкостима® проводился следующий курс химиотерапии, на момент начала курса наблюдались нормальные уровни лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови.

Таблица 6. Уровень общего числа лейкоцитов до и после введения Лейкостима® у пациентов, получавших полную терапевтическую дозу.

№ п/п	Уровень лейкоцитов до введения препарата (10 ⁹ /л)	Уровень лейкоцитов после 1-го введения препарата (10 ⁹ /л)	Уровень лейкоцитов после 4-го введения препарата (10 ⁹ /л)	Уровень лейкоцитов перед следующим курсом химиотерапии (10 ⁹ /л)
1.	2,4	14,1	-	4,7
2.	2,2	1,9	6,2	-
3.	2,3	12,6	-	7,4
4.	1,9	14,6	-	-
5.	1,6	2,2	6,6	-
6.	2,7	5,1	-	4,5
7.	1,0	3,4	14,2	-
8.	2,9	4,8	-	-
9.	2,2	19,0	-	5
10.	2,4	8,5	-	4,7

Примечание: общее число лейкоцитов в норме - 4,0-9,0×10⁹/л.

Таблица 7. Уровень абсолютного числа нейтрофилов до и после введения Лейкостима® у пациентов, получавших полную терапевтическую дозу.

№ п/п	Уровень нейтрофилов до введения препарата (10 ⁹ /л)	Уровень нейтрофилов после 1-го введения препарата (10 ⁹ /л)	Уровень нейтрофилов после 4-го введения препарата (10 ⁹ /л)	Уровень лейкоцитов перед следующим курсом химиотерапии (10 ⁹ /л)
1.	1,608	11,42	-	3,337
2.	1,716	0,95	4,526	-
3.	1,541	11,34	-	3,256
4.	0,342	11,096	-	-
5.	0,62	0,99	4,158	-
6.	1,377	3,315	-	3,015
7.	0,25	0,714	9,23	-
8.	1,65	3,312	-	-
9.	0,66	17,48	-	4,15
10.	0,96	6,715	-	2,632

Примечание: абсолютное число нейтрофилов в норме – 1,8-7,0×10⁹/л.

11.2.1. Оценка безопасности и переносимости применения препарата Лейкостим® в полной предполагаемой терапевтической дозе

Местные реакции (гиперемия, отек, гипертермия) в зоне инъекции не были отмечены ни у одного пациента. У 1 из 10 пациентов после введения препарата было отмечено повышение температуры тела до 38,3°C, которое самостоятельно купировалось в течение 2 часов и не потребовало терапевтического вмешательства. У одной пациентки отмечалась оссалгия в вечерние часы после введения препарата, которая купировалась приемом НПВП. Изменения лабораторных показателей после введения Лейкостима® были незначительны и не требовали коррекции.

Таким образом, переносимость испытуемого препарата в полной предполагаемой терапевтической дозе (5 мкг/кг массы тела в сутки) хорошая.

В результате анализа данных исследования, неблагоприятных явлений (НЯ), связанных с препаратом и влекущих за

собой выбывание из исследования, отмечено не было. Наиболее часто отмечавшиеся НЯ (повышенные АД и ЧСС, тромбоцитопения, изменение лабораторных показателей: повышение АСТ, АЛТ, креатинина, щелочной фосфатазы, мочевины) были ассоциированы с проявлениями основного заболевания или последствиями химиотерапии. Лейкоцитоз и нейтрофилез являлись проявлением терапевтического действия препарата, не принося вреда организму пациента, а потому не могут рассматриваться в качестве неблагоприятных явлений. Умеренный моноцитоз, наблюдаемый иногда при назначении Г-КСФ, также не имеет неблагоприятных последствий для больного. В данной группе больных было выявлено 2 НЯ, с разной степенью вероятности связанных с препаратом – кратковременное повышение температуры тела и оссалгия. Следует отметить, что высока вероятность того, что болевой синдром у пациентки, предъявлявшей жалобы на оссалгию, был вызван метастатическим поражением костей.

Таким образом, анализ результатов применения Лейкостима® во 2-ой группе больных свидетельствует о том, что ежедневные п/к инъекции исследуемого препарата в полной предполагаемой терапевтической дозе безопасны и хорошо переносятся больными. Это позволило приступить к II этапу клинического испытания - исследованию эффективности препарата в терапевтической дозе (5 мкг/кг массы тела в сутки) на большей по численности группе больных.

11.2.2. Отмеченная эффективность

Оценка эффективности не являлась первоочередной задачей на данном этапе исследования препарата. Однако было отмечено, что у 7 из 10-ти пациентов после однократного введения предполагаемой терапевтической дозы Лейкостима® имела место нормализация общего числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов, которая позволила продолжить химиотерапию или выписать пациентов из стационара. У трех пациентов вышеперечисленные показатели были восстановлены после 4-х инъекций. Эффект Лейкостима® был стойким, что выражалось в сохранении нормального числа нейтрофилов к началу следующего курса химиотерапии (проводившемся через 20-22 дней после введения Лейкостима®) у 5 больных и отсутствии информации об инфекционных осложнениях у больных, выписавшихся из стационара (N=5).

Таким образом, результаты исследования позволяют предположить, что подкожные инъекции Лейкостима® в предполагаемой терапевтической дозе обладают значительной клинической эффективностью при лечении нейтропении, являющейся следствием химиотерапии у онкологических больных.

11.3. Заключение

Результаты I этапа клинического исследования, проведенного в отделении химиотерапии МНИОИ им. П. А. Герцена, свидетельствуют о следующем:

- Отечественный препарат Лейкостим[®] безопасен при введении как в половинной (2,5 мкг/кг массы тела в сутки), так и в полной (5 мкг/кг массы тела в сутки) предполагаемой терапевтической дозе.
- Отмечена отличная переносимость препарата при его введении в половинной терапевтической дозе, которое не приводило к развитию побочных эффектов.
- Отмечена хорошая переносимость препарата при его применении в полной терапевтической дозе. Наблюдавшиеся побочные реакции были ожидаемы и имели слабую выраженность.
- Учитывая небольшое количество и малую выраженность побочных эффектов, Лейкостим[®] может использоваться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.
- Применение препарата Лейкостим[®] позволило ликвидировать нейтропению у 100% больных, при этом у 80% больных – после первого введения. Эффект применения препарата Лейкостим[®] был выраженным и стабильным, что дало возможность избежать развития инфекционных осложнений, сократить сроки госпитализации или своевременно начать последующие курсы химиотерапии.

На основании изучения безопасности, переносимости и предварительных данных о терапевтической эффективности препарата Лейкостим[®] Ученым Советом ГИСК им. Л.А.Тарасевича было рекомендовано проведение II этапа клинического испытания - исследования переносимости и терапевтической эффективности препарата Лейкостим[®] при лечении нейтропении после химиотерапии у больных с онкозаболеваниями.

12. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ЭТАПА КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

12.1. Результаты исследования в группе больных, получавших Лейкостим®

Основной целью исследования в данной группе была оценка безопасности, переносимости и эффективности препарата Лейкостим® в полной терапевтической дозе 5.0 мкг/кг у больных со злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию (на базе №1 – только у больных лимфогранулематозом, получающих полихимиотерапию по программе BEACOPP усиленный).

База исследования №1

У 15 больных, набранных на базе исследования №1, Лейкостим® применялся для первичной профилактики нейтропении. Следует отметить, что по данным литературы, после проведения цикла химиотерапии по схеме BEACOPP усиленный без использования препаратов Г-КСФ у 78% больных развивается фебрильная нейтропения, что делает невозможным начало следующего курса химиотерапии в запланированный срок. В исследуемой группе на +10 день от начала курса полихимиотерапии (2 день от начала введения Лейкостима® из расчета 5 мкг/кг), у 11 испытуемых была выявлена лейкопения (IV степень — у 5 больных, III степень — у 4, II и I степень — по 1 пациенту). У всех пациентов с лейкопенией на +10 день от начала курса полихимиотерапии последняя была обусловлена цитостатической миелодепрессией, свидетельством чего служат показатели содержания гранулоцитов и сопутствующая моноцитопения (нейтропения IV степени или агранулоцитоз — у 5 больных, нейтропения III степени - у 3, нейтропения II степени - у 1 больного). На +14 день (последний день от начала введения Лейкостима® из расчета 5 мкг/кг), лейкопения сохранялась у 5 человек из 11, при этом у 2 ее глубина уменьшилась (в первом случае с IV до III степени, а во втором — с IV до II степени). У 4 больных развился нейтрофильный лейкоцитоз. На +22 день ни лейкопении, ни нейтропении не было ни в одном случае (Таблицы 8,9).

Таблица 8. Динамика содержания лейкоцитов (в тыс/мкл⁻¹) (база исследования №1).

№ п/п	0 день	+8 день	+10 день	+14 день	+18 день	+22 день
1	↑11,6	4,1	4,2	↓3,9 (I)	4,0	4,4
2	6,4	↓2,6 (I)	↓0,9 (IV)	↑13,3	↑9,7	4,6
3	↑27,0	↓0,7 (IV)	↓0,7 (IV)	↓2,2 (II)	5,2	↑28,7
4	↑20,5	↓0,2 (IV)	↓0,2 (IV)	4,9	↑15,1	↑13,1
5	7,0	↓0,3 (IV)	↓0,2 (IV)	↓1,2 (III)	7,5	6,6
6	7,8	4,5	↓1,0(III)	↑18,0	↑12,4	8,1
7	5,2	↓2,1(II)	↓2,1(II)	↓2,0(II)	5,5	9,0
8	6,6	↓0,6(IV)	↓0,4(IV)	↓0,4(IV)	↓1,2(III)	5,8
9	↑13,7	7,0	↑10,0	6,4	4,7	↑13,5
10	↑28,0	↓3,5(I)	4,2	8,7	↑10,9	↑10,9
11	6,0	5,2	↓1,0 (IV)	↑12,7	5,5	7,0
12	↑12,9	↓2,0(II)	↓3,5(I)	4,0	5,5	5,6
13	7,8	4,5	↓1,8 (III)	↑9,6	↑13,7	7,8
14	↑9,1	6,8	↓1,3 (III)	↓1,3 (III)	4,1	4,4
15	↑11,0	4,9	4,8	7,0	8,4	5,6

Примечания

Содержание лейкоцитов в норме — 4,0-9,0 тыс/мкл⁻¹.

В скобках указана тяжесть лейкопении в соответствии с принятой классификацией

Таблица 9. Динамика содержания нейтрофильных гранулоцитов (в тыс./мкл⁻¹) (база исследования №1).

№ п/п	0 день	+8 день	+10 день	+14 день	+18 день	+22 день
1	↑8,35	2,66	3,4	1,99	2,44	2,55
2	5,31	↓1,46 (I)	↓0,5 (III)	↑9,84	↑8,92	3,86
3	↑22,41	↓0,32 (IV)	↓0,14 (IV)	↓1,03 (II)	3,02	↑25,83
4	↑18,65	↓0,14 (IV)	↓0,06 (IV)	2,79	↑12,38	↑11,79
5	5,53	↓0,13 (IV)	↓0,01 (IV)	↓0,46 (IV)	5,03	4,36
6	6,16	3,96	↓0,62(III)	↑8,1	↑9,18	4,45
7	1,82	↓1,39(II)	↓1,36(II)	↓1,30(II)	3,19	↑7,56
8	4,36	↓0,34(IV)	↓0,22(IV)	↓0,23(IV)	↓0,79(II)	4,06
9	↑9,59	6,86	↑8,0	4,16	3,1	↑12,28
10	↑25,2	2,59	3,15	6,79	↑9,7	↑9,92
11	4,20	1,82	↓0,15 (IV)	↑11,05	3,19	5,88
12	↑11,22	↓1,04(II)	2,34	2,68	3,74	3,75
13	6,24	2,92	↓0,54 (III)	5,57	↑9,86	6,24
14	6,10	4,49	↓0,72 (III)	↓0,75 (III)	2,62	3,17
15	↑8,91	3,33	1,97	3,01	6,72	4,54

Примечания

1. Содержание нейтрофилов в норме — 1,8-7,0 тыс./мкл⁻¹
2. В скобках указана тяжесть нейтропении в соответствии с принятой классификацией
3. Расчет абсолютного содержания нейтрофильных гранулоцитов производился по формуле:

$$\frac{\text{Промц.(\%)+Мц.(\%)+Ммц.(\%)+П/я нейтр.(\%)+С/я нейтр.(\%)}{100} \times \text{Лейк. тыс./мкл}^{-1}$$

100

Базы исследования №2 и №3

У всех 45 пациентов, набранных на базах исследования № 2 и №3, до введения испытуемого препарата отмечались лейко- и/или нейтропения II-IV стадии.

Восстановление уровня лейкоцитов и нейтрофилов до нормальных значений после 1-й инъекции отмечено в 16 случаях. После введения препарата у всех пациентов отмечалось восстановление уровня общего числа лейкоцитов (Таблица 10) и нейтрофилов (Таблица 11) до нормы, при этом у 10 из них отмечались лейкоцитоз и абсолютный нейтрофилез.

Таблица 10. Уровень общего числа лейкоцитов до и после введения Лейкостима® (базы исследования №2 и №3).

№ базы / № п/п	Уровень лейкоцитов до введения препарата (10 ⁹ /л)	Уровень лейкоцитов после 1-го введения препарата (10 ⁹ /л)	Уровень лейкоцитов после 3-го введения препарата (10 ⁹ /л)	Уровень лейкоцитов после последнего введения препарата (10 ⁹ /л) (число введений)	Уровень лейкоцитов на завершающем визите (10 ⁹ /л)
№2 / 1	1,5 ↓	1,1 ↓	3,9 ↓	4,9 (4)	5,2
№2 / 2	1,7 ↓	1,5 ↓	7,2	7,2 (3)	6,8
№2 / 3	2,2 ↓	6,3	-	6,3 (1)	5,4
№2 / 4	2,4 ↓	1,3 ↓	3,7 ↓	4,4 (4)	4,1
№2 / 5	2,0 ↓	7,3	-	7,3 (1)	6,4
№2 / 6	2,3 ↓	1,5 ↓	3,7 ↓	18,9 (4) ↑	8,7
№2 / 7	1,4 ↓	1,5 ↓	4,2	4,2 (3)	4,5
№2 / 8	2,8 ↓	13,7 ↑	-	13,7 (1) ↑	7,1
№2 / 9	2,6 ↓	7,5	-	7,5 (1)	-
№2 / 10	2,7 ↓	8,5	-	8,5 (1)	7,9
№2 / 11	2,4 ↓	5,7	-	5,7 (1)	5,6
№2 / 12	2,4 ↓	9,8 ↑	-	9,8 (1) ↑	7,1
№2 / 13	2,7 ↓	4,1	-	4,1 (1)	5,0
№2 / 14	1,2 ↓	0,4 ↓	0,7 ↓	7,3 (11)	7,7
№2 / 15	2,5 ↓	4,2	-	4,2 (1)	7,9
№2 / 16	2,7 ↓	5,0	-	5,0 (1)	6,2

№2 / 17	2,1 ↓	7,4	-	7,4 (1)	-
№2 / 18	1,5 ↓	4,5	-	4,5 (1)	4,0
№2 / 19	1,2 ↓	1,8 ↓	4,8	4,8 (3)	6,6
№2 / 20	2,4 ↓	3,1 ↓	5,5	5,5 (3)	5,4
№2 / 21	1,4 ↓	3,3 ↓	3,9 ↓	22,1 (4) ↑	12,4 ↑
№2 / 22	2,7 ↓	4,2	-	4,2 (1)	4,7
№2 / 23	2,2 ↓	3,0 ↓	-	4,5 (2)	6,7
№2 / 24	2,1 ↓	2,0 ↓	12,9	12,9 (3) ↑	3,7
№2 / 25	1,3 ↓	1,1 ↓	4,1	4,1 (3)	4,1
№2 / 26	1,2 ↓	2,6 ↓	-	4,2 (2)	3,8
№2 / 27	1,8 ↓	2,2 ↓	-	5,3 (2)	5,0
№2 / 28	1,7 ↓	8,8	-	8,8 (1)	5,0
№2 / 29	2,9 ↓	11,5	-	11,5 (1) ↑	4,2
№2 / 30	2,6 ↓	7,6	-	7,6 (1)	6,4
№3 / 1	1,9 ↓	3,5 ↓	-	13,4 (2) ↑	7,2
№3 / 2	2,5 ↓	2,7 ↓	3,5 ↓	6,3 (5)	6,3
№3 / 3	1,1 ↓	-	-	11,4 (2) ↑	-
№3 / 4	0,8 ↓	1,3 ↓	5,5	5,5 (3)	-
№3 / 5	1,9 ↓	3,7 ↓	10,6 ↑	10,6 (3) ↑	9,0
№3 / 6	1,1 ↓	1,4 ↓	2,9 ↓	4,8 (4)	5,6
№3 / 7	0,4 ↓	0,3 ↓	1,4 ↓	4,0 (5)	3,8
№3 / 8	1,6 ↓	1,9 ↓	-	15,6 (4) ↑	8,1
№3 / 9	0,9 ↓	1,7 ↓	3,0 ↓	7,3 (5)	6,4
№3 / 10	1,8 ↓	2,5 ↓	3,6 ↓	8,1 (4)	6,2
№3 / 11	0,4 ↓	1,5 ↓	11,8 ↑	11,8 (3) ↑	-
№3 / 12	0,7 ↓	0,8 ↓	2,1 ↓	8,8 (6)	7,4
№3 / 13	1,1 ↓	0,95 ↓	1,7 ↓	6,4 (4)	6,2
№3 / 14	0,9 ↓	-	-	9,2 (2) ↑	7,8
№3 / 15	0,2 ↓	0,8 ↓	1,9 ↓	7,1 (5)	5,6

Примечание: общее число лейкоцитов в норме - $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$.

Таблица 11. Уровень абсолютного числа нейтрофилов до и после введения Лейкостима® (базы исследования №2 и №3).

№ базы / № п/п	Уровень нейтрофилов до введения препарата ($10^9/\text{л}$)	Уровень нейтрофилов после 1-го введения препарата ($10^9/\text{л}$)	Уровень нейтрофилов после 3-го введения препарата ($10^9/\text{л}$)	Уровень нейтрофилов после последнего введения препарата ($10^9/\text{л}$) (число введений)	Уровень нейтрофилов на завершающем визите ($10^9/\text{л}$)
№2 / 1	0,705 ↓	0,374 ↓	2,88	3,12 (4)	2,62
№2 / 2	0,782 ↓	0,36 ↓	4,608	4,608 (3)	4,133
№2 / 3	1,606 ↓	5,67	-	5,67 (1)	4,812
№2 / 4	1,178 ↓	0,39 ↓	1,776 ↓	2,684 (4)	2,23
№2 / 5	0,9 ↓	5,402	-	5,402 (1)	3,49
№2 / 6	0,759 ↓	0,06 ↓	1,757 ↓	8,12 (4) ↑	6,82
№2 / 7	0,56 ↓	0,45 ↓	2,478	2,478 (3)	2,127
№2 / 8	0,588 ↓	10,412	-	10,412 (1) ↑	5,83
№2 / 9	0,91 ↓	4,65	-	4,65 (1)	-
№2 / 10	1,674 ↓	7,31	-	7,31 (1) ↑	4,21
№2 / 11	1,56 ↓	6,86	-	6,86 (1)	3,72
№2 / 12	0,984 ↓	3,42	-	3,42 (1)	3,918
№2 / 13	1,944 ↓	2,952	-	2,952 (1)	4,15
№2 / 14	0,504 ↓	0,08 ↓	0,042 ↓	4,015 (11)	4,18
№2 / 15	1,725 ↓	3,066	-	3,066 (1)	5,451
№2 / 16	1,134 ↓	4,15	-	4,15 (1)	4,89
№2 / 17	1,134 ↓	6,068	-	6,068 (1)	-
№2 / 18	0,33 ↓	3,195	-	3,195 (1)	2,16
№2 / 19	0,9 ↓	1,332 ↓	3,504	3,504 (3)	3,3
№2 / 20	1,032 ↓	0,93 ↓	2,255	2,255 (3)	3,618

№2 / 21	0,196 ↓	0,66 ↓	2,14	12,376 (4) ↑	8,74 ↑
№2 / 22	0,56 ↓	2,12	-	2,12 (1)	2,12
№2 / 23	0,748 ↓	0,96 ↓	-	2,78 (2)	5,092
№2 / 24	0,651 ↓	0,36 ↓	6,966	6,966 (3)	2,442
№2 / 25	0,663 ↓	0,352 ↓	2,624	2,624 (3)	2,87
№2 / 26	0,48 ↓	0,962 ↓	-	3,15 (2)	2,052
№2 / 27	0,396 ↓	0,946 ↓	-	3,46 (2)	3,35
№2 / 28	0,629 ↓	7,48	-	7,48 (1) ↑	2,95
№2 / 29	1,682 ↓	9,66	-	9,66 (1) ↑	3,696
№2 / 30	1,014 ↓	7,22	-	7,22 (1) ↑	3,648
№3 / 1	1,3 ↓	1,8 ↓	-	11,9 (2) ↑	4,9
№3 / 2	1,3 ↓	1,4 ↓	1,6 ↓	5,3 (5)	5,3
№3 / 3	0,66 ↓	-	-	8,9 (2) ↑	-
№3 / 4	0,5 ↓	0,9 ↓	2,9	2,9 (3)	-
№3 / 5	1,12 ↓	1,4 ↓	10,1 ↑	10,1 (3) ↑	3,0
№3 / 6	0,67 ↓	0,8 ↓	1,8 ↓	3,9 (4)	4,4
№3 / 7	0,14 ↓	0,135 ↓	0,48 ↓	2,3 (5)	2,2
№3 / 8	0,67 ↓	1,23 ↓	-	13,9 (4) ↑	5,7
№3 / 9	0,32 ↓	0,71 ↓	1,32 ↓	5,2 (5)	4,5
№3 / 10	0,72 ↓	1,4 ↓	1,9 ↓	6,1 (4)	4,2
№3 / 11	0,17 ↓	0,45 ↓	10,0 ↑	10,0 (3) ↑	-
№3 / 12	0,43 ↓	0,62 ↓	1,15 ↓	7,4 (6) ↑	4,4
№3 / 13	0,34 ↓	0,47 ↓	1,02 ↓	5,6 (4)	4,5
№3 / 14	0,7 ↓	-	-	7,5 (2) ↑	5,1
№3 / 15	0,05 ↓	0,56 ↓	1,4 ↓	5,5 (5)	3,9

Примечание: абсолютное число нейтрофилов в норме – $1,8-7,0 \times 10^9/\text{л}$.

12.1.1. Оценка безопасности и переносимости препарата Лейкостим®

В группе больных, получавших Лейкостим (общая численность - 60 человек) было проведено, в общей сложности, 200 инъекций препарата.

Наиболее часто отмечавшиеся аномалии (тромбоцитопения, повышение АСТ, АЛТ, билирубина, щелочной фосфатазы, мочевины, креатинина, повышение СОЭ и снижение гемоглобина) регистрировались до введения препарата и были ассоциированы с проявлениями основного заболевания или последствиями химиотерапии.

Местные реакции (гиперемия, отек, гипертермия) в зоне инъекции не были отмечены ни у одного пациента. В трех случаях в первый день введения было отмечено повышение температуры тела до субфебрильных цифр; данные явления были купированы в течение дня на фоне приема НПВП или самостоятельно. Во время введения Лейкостима® 5 пациентов (один больной – дважды) отмечали типичные для препаратов цитокиновой группы миалгии и оссалгии через 6-8 часов после введения препарата. Эти симптомы были слабо выраженными и непродолжительными, в 3 случаях они не потребовали дополнительных назначений. В 2-х случаях (у одной и той же пациентки) данные явления были купированы на фоне приема НПВП. Других общих токсических явлений или нарушений со стороны каких-либо органов и систем зарегистрировано не было.

Лишь 3 НЯ – оссалгии, миалгии и повышение температуры тела, наблюдавшиеся в 5, 3 и 3 случаях, соответственно, имеют возможную причинно-следственную связь с применением исследуемого препарата. Эти побочные эффекты были ожидаемы, и имели слабую выраженность. Таким образом, результаты исследования демонстрируют **хорошую переносимость** препарата Лейкостим®. Септический процесс, наблюдавшийся у 1 пациента, развился на фоне предшествовавшего тяжелого иммунодефицита, и был успешно купирован на фоне введения Лейкостима®. Поэтому данное НЯ не может рассматриваться как связанное с применением исследуемого препарата.

Не было отмечено ни одного серьезного НЯ или НЯ, которое обусловило бы необходимость отмены исследуемого препарата. Не было отмечено ни одного случая возникновения побочных реакций, нетипичных для филграстима и не ожидавшихся в данном исследовании.

Таким образом, можно сделать вывод о **высокой безопасности** подкожного введения препарата Лейкостим® в предполагаемой терапевтической дозе 5.0 мкг/кг массы тела в сутки.

12.1.2. Эффективность Лейкостима® в полной терапевтической дозе

У всех включенных в исследование пациентов после проведения курса инъекций препарата Лейкостим® в полной терапевтической дозе (5 мкг/кг/день) имела место нормализация общего числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов, которая позволила продолжить химиотерапию или выписать пациентов из стационара. Таким образом, общая **эффективность** применения препарата Лейкостим® для лечения нейтропении после химиотерапии у онкологических больных составила **100 %**.

Примечательно, что у 16 пациентов нормализация общего числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов наблюдалась уже после 1 инъекции исследуемого препарата. К числу косвенных свидетельств стимулирующего эффекта Лейкостима® на гемопоэз могут быть отнесены низкая частота развития инфекционных осложнений (1 больной с катетерным сепсисом, у которого помимо агранулоцитоза имелся тяжелый иммунодефицит), а также преходящее повышение активности ЛДГ у 8 больных, наблюдавшееся в период с +10 по +22 дни на базе №1.

Эффект Лейкостима® был стабильным, что подтверждается сохранением нормальных показателей нейтрофилов и лейкоцитов к моменту выписки больных из стационара или начала следующего курса химиотерапии.

Таким образом, результаты исследования позволяют предположить, что препарат Лейкостим® при подкожном введении в дозе 5 мкг/кг/день обладает значительной клинической эффективностью при лечении нейтропении, являющейся следствием химиотерапии у онкологических больных.

12.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ НЕЙПОГЕН (2-АЯ ГРУППА)

Основной целью исследования в данной группе был анализ возможных побочных эффектов и оценка эффективности препарата Нейпоген для сравнения с группой больных, получавших исследуемый препарат Лейкостим. Контингент больных был аналогичен первой группе по составу, но был меньше по численности (15 пациентов). В данную группу вошли 15 пациентов с опухолями основных локализаций, получавших химиотерапию, приведшую к угнетению кроветворения (на базе №1 – только больные лимфогранулематозом, получающие полихимиотерапию по программе BEACOPP усиленный). Нейпоген назначался в полной терапевтической дозе (5.0 мкг/кг).

В группе из 5 больных, получавших полихимиотерапию (ПХТ) по программе BEACOPP усиленный, на следующий день после начала введения Нейпогена® (+10 день наблюдения) лейкопения была у всех больных за исключением одного (Таблица 12). На +14 день наблюдения у наиболее предлеженного больного (№18) лейкопения уменьшилась, но агранулоцитоз не разрешился. В связи с отсутствием по этому больному данных на +18 день истинный срок выхода из агранулоцитоза неизвестен, однако даже на +22 день у него сохранялась умеренная лейкопения, а также тромбоцитопения и анемия.

Таблица 12. Динамика содержания лейкоцитов (в тыс/мкл⁻¹) (база исследования №1).

№ карты больного	0 день	+8 день	+10 день	+14 день	+18 день	+22 день
16	8,5	↓0,9(IV)	↓3,7(I)	4,14	4,8	5,5
17	4,7	-	↓2,64(I)	5,64	↑16,1	↑11,2
18	↓3,4(I)	↓1,1(III)	↓0,2(IV)	↓1,2(III)	-	↓3,8(I)
19	4,0	↓2,2(II)	↓1,0(III)	↓3,6(I)	5,6	↑14,1
20	↑17,7	4,5	4,6	4,2	-	↑10,2

Примечания

Содержание лейкоцитов в норме — 4,0-9,0 тыс/мкл⁻¹.

В скобках указана тяжесть лейкопении в соответствии с принятой классификацией

Таблица 13. Динамика содержания нейтрофильных гранулоцитов (в тыс/мкл⁻¹) (база исследования №1).

№ карты больного	0 день	+8 день	+10 день	+14 день	+18 день	+22 день
16	6,67	↓0,52(III)	1,82	2,21	3,41	4,36
17	3,1	-	↓1,78(I)	3,2	↑11,60	↑8,92
18	↓1,61(I)	↓0,64(III)	↓0,11(IV)	↓0,48(IV)	-	1,82
19	2,28	↓1,02(II)	↓0,56(III)	↓1,67(I)	4,12	↑12,1
20	↑16,58	2,85	3,8	1,98	-	7,4

Примечания

1. Содержание нейтрофилов в норме — 1,8-7,0 тыс./мкл⁻¹

2. В скобках указана тяжесть нейтропении в соответствии с принятой классификацией

3. Расчет абсолютного содержания нейтрофильных гранулоцитов производился по формуле:

$$\frac{\text{Промц.(\%)} + \text{Мц.(\%)} + \text{Ммц.(\%)} + \text{П/я нейтр.(\%)} + \text{С/я нейтр.(\%)} \times \text{Лейк. тыс./мкл}^{-1}}{100}$$

В группе из 10 пациентов, набранных на клинической базе №2, до введения препарата сравнения у всех пациентов отмечались лейкопения и нейтропения. После однократного введения препарата у 3 пациентов из 10 отмечался выход из лейкопении (Таблица 14) и нейтропении (Таблица 15). У остальных пациентов после однократного введения препарата отмечалось незначительное повышение общего числа лейкоцитов и нейтрофилов, что потребовало назначения повторных инъекций препарата.

Таблица 14. Уровень общего числа лейкоцитов до и после введения Нейпогена® (база исследования №2).

№ п/п	Уровень лейкоцитов до введения препарата (10 ⁹ /л)	Уровень лейкоцитов после 1-го введения препарата (10 ⁹ /л)	Уровень лейкоцитов после 3-го введения препарата (10 ⁹ /л)	Уровень лейкоцитов после последнего введения препарата (10 ⁹ /л) (число введений)	Уровень лейкоцитов на завершающем визите (10 ⁹ /л)
1.	0,8 ↓	0,9 ↓	2,1 ↓	4,0 (4)	7,6
2.	1,5 ↓	2,6 ↓	-	4,6 (2)	4,1
3.	1,1 ↓	1,73 ↓	4,1	4,1 (3)	5,1
4.	1,8 ↓	0,7 ↓	4,0	4,0 (3)	4,5

5.	2,1 ↓	1,3 ↓	3,8↓	8,1 (5)	5,9
6.	0,8 ↓	0,4 ↓	-	6,2 (2)	4,8
7.	3,5 ↓	19↑	-	19↑ (1)	5,7
8.	1,7 ↓	1,6 ↓	5,0	5,0 (3)	4,8
9.	1,8 ↓	11,6↑	-	11,6↑ (1)	7,6
10.	1,4 ↓	9,5↑	-	9,5↑ (1)	7,0

Примечание: общее число лейкоцитов в норме - $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$.

Таблица 15. Уровень абсолютного числа нейтрофилов до и после введения Нейпогена® (база исследования №2).

№ п/п	Уровень нейтрофилов до введения препарата ($10^9/\text{л}$)	Уровень нейтрофилов после 1-го введения препарата ($10^9/\text{л}$)	Уровень нейтрофилов после 3-го введения препарата ($10^9/\text{л}$)	Уровень нейтрофилов после последнего введения препарата ($10^9/\text{л}$) (число введений)	Уровень нейтрофилов на завершающем визите ($10^9/\text{л}$)
1.	0,48↓	0,247↓	0,722↓	3,244 (4)	3,2
2.	0,93↓	1,6↓	-	3,4 (2)	3,04
3.	0,759↓	1,434↓	3,34	3,34 (3)	4,08
4.	0,778↓	0,167↓	3,6	3,6 (3)	2,97
5.	1,05↓	0,548↓	1,712↓	5,0 (5)	3,99
6.	0,08↓	0,016↓	-	4,6 (2)	3,888
7.	1,05↓	17,48↑	-	17,48↑ (1)	3,068
8.	0,92↓	0,48↓	3,4	3,4 (3)	3,99
9.	0,82↓	6,264	-	6,264 (1)	6,308
10.	0,91↓	5,035	-	5,035 (1)	5,46

Примечание: абсолютное число нейтрофилов в норме $-2,0-7,0 \times 10^9/\text{л}$.

12.2.1. Общая оценка безопасности и переносимости Нейпогена®

В группе больных общей численностью 15 человек было проведено в общей сложности 43 инъекции препарата. Полученные больными дозы соответствовали расчетным терапевтическим. Местные реакции (гиперемия, отек, гипертермия) в зоне инъекции не были отмечены ни у одного пациента. У одного пациента было зарегистрировано повышение температуры тела в первый день введения препарата через 4-6 часов после инъекции, сопровождавшееся ознобом.

В течение первых 3 дней применения Нейпогена® у больного, испытывавшего эпизод лихорадки после введения Нейпогена, отмечались кратковременные оссалгии. Еще в одном случае в течение всего срока применения Нейпогена® (2 суток) имели место умеренно выраженные миалгии, не потребовавшие никакого медицинского вмешательства и купировавшиеся самостоятельно. Еще в пяти случаях (у пяти различных пациентов) через 6-8 часов после введения Нейпогена® было отмечено развитие оссалгии и миалгии, на фоне приема НПВП данные явления были купированы. Других общих токсических явлений или нарушений со стороны каких-либо органов и систем зарегистрировано не было. Изменения лабораторных показателей после введения Нейпогена® были незначительны и не требовали коррекции.

Как и в группе больных, получавших Лейкостим®, большинство отклонений исследуемых показателей от нормальных значений регистрировалось еще до начала введения Нейпогена®, что было обусловлено совокупной реакцией организма на опухоль, сопутствующие осложнения и проводимое лечение, включавшее цитостатики и стероидные гормоны.

Таким образом, большая часть НЯ была связана с основным заболеванием или последствиями лечения. Лишь 3 НЯ - оссалгии, миалгии и ассоциированное с введением препарата повышение температуры тела - имеют возможную причинно-следственную связь с применением Нейпогена®.

Не было отмечено ни одного серьезного НЯ или НЯ, которое обусловило бы необходимость отмены Нейпогена®.

Ожидавшиеся неблагоприятные явления 1 степени были отмечены после 10 введений исследуемого препарата у семи различных пациентов. Таким образом, при введении Нейпогена® в терапевтической дозе частота развития побочных реакций составила 23,2% (10 из 43 введений). Не было отмечено ни одного случая возникновения побочных реакций, нетипичных для филграстима и не ожидавшихся в данном исследовании.

12.2.2. Оценка эффективности препарата Нейпоген®

У всех 15 пациентов, включенных в исследование, количество нейтрофилов в периферической крови перед началом следующего курса химиотерапии или к моменту выписки из стационара было в пределах нормы, хотя у 1 пациента отмечалась легкая лейкопения к началу следующего курса химиотерапии. Тем не менее, применение Нейпогена® позволило начать очередной курс полихимиотерапии в запланированный срок у всех больных. У 1 пациента нормализация общего числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов наблюдалась после однократной инъекции препарата. О стимулирующем эффекте Нейпогена® на гемопоэз косвенно свидетельствует отсутствие инфекционных осложнений, а также повышение активности ЛДГ у 3 больных, наблюдавшееся после применения препарата.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты подтверждают эффективность применения Нейпогена® для профилактики и купирования миелотоксического агранулоцитоза.

13. Сравнительный анализ результатов применения препаратов Лейкостим® и Нейпоген®

13.1. Сравнительная оценка безопасности и переносимости исследуемых препаратов

Сравнительный анализ динамики лабораторных данных и изменений клинической симптоматики на фоне лечения свидетельствует о сходстве характера НЯ, возникавших на фоне применения Лейкостима® и Нейпогена®.

Не было отмечено ни одного серьезного НЯ или НЯ, которое обусловило бы необходимость отмены какого-либо из этих препаратов. Также не было отмечено ни одного случая побочных реакций, которые не были бы описаны в качестве характерных при применении филграстима. Большое число отклонений лабораторных показателей от нормальных значений, наблюдавшееся в обеих группах, обусловлено основным заболеванием или последствиями химиотерапии. В таблице 16 приведены данные о зарегистрированных в обеих группах неблагоприятных явлениях, связь которых с исследуемым препаратом или препаратом сравнения вероятна.

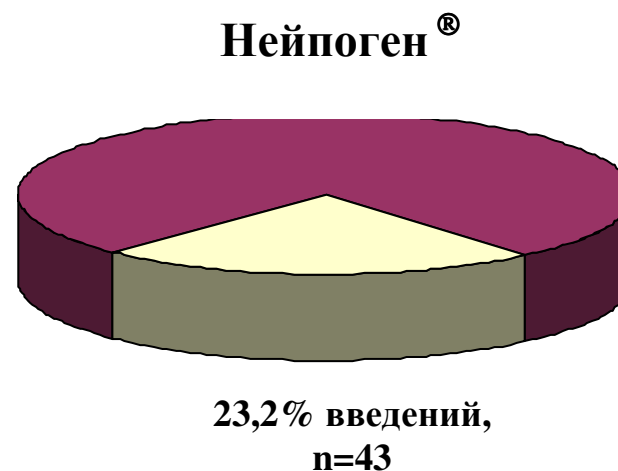
Таблица 16. Неблагоприятные явления, связанные с введением препаратов Лейкостим® и Нейпоген® (II этап исследования).

	Лейкостим®	Нейпоген®
Количество пациентов	60	15
Количество введений	200	43
Неблагоприятные явления	Миалгия (3х), оссалгия (5х), повышение температуры тела (3х)	Миалгия (7х), оссалгия (8х), повышение температуры тела (1х)
Количество пациентов с развившимися НЯ	8	7
Количество введений, осложненных НЯ	8	10
Доля введений, осложненных НЯ	4%	23,2%

Несмотря на то, что корректное сравнение частоты побочных эффектов при применении Лейкостима® и Нейпогена® на основании данных этого исследования затруднительно в силу небольшого объема группы сравнения, следует отметить, что связанные с применением препарата НЯ развились у 7 из 15 пациентов из группы Нейпогена® (10 из 43 введений, 23,2% случаев), в то время как в группе пациентов, получавших Лейкостим®, они были зарегистрированы у 8 из 60 пациентов (8 из 200 введений, 4% случаев) (Рисунок 1).

Таким образом, результаты сравнительного анализа двух препаратов подтверждают вывод о **высокой безопасности и хорошей переносимости** подкожного введения препарата Лейкостим® в предполагаемой терапевтической дозе 5.0 мкг/кг массы тела в сутки.

Рисунок 1. Частота возникновения побочных эффектов в группах пациентов, получавших Лейкостим® и Нейпоген® (II этап исследования).



Сравнительный анализ частоты возникновения побочных эффектов при применении Лейкостима и других препаратов Г-КСФ (ретроспективные данные)

По данным литературы, частота развития миалгий и оссалгий (обычно объединяемых как костно-мышечные боли) при применении Нейпогена для лечения нейтропении, ассоциированной с химиотерапией, составляет 20%-24%, а в ряде исследований – до 50% (Таблица 17) [1-5]. В клиническом исследовании, в котором в этих целях применялся Граноцит, частота развития костно-мышечных болей была значительно меньше - 13% [6]. В плацебо-контролируемых исследованиях частота развития данного явления в группах плацебо составляла около 5% [2,6]. Столь высокая частота возникновения костно-мышечных болей в группе плацебо обусловлена возможным наличием метастатического поражения костей и тяжелым соматическим статусом пациентов.

По результатам **I и II этапа** многоцентрового рандомизированного клинического исследования, костно-мышечные боли наблюдались у 6 из 80 пациентов, которым вводился Лейкостим (7,5%), что не имеет существенных отличий от соответствующего показателя в группе плацебо ($p=0,24$). В группе Нейпогена костно-мышечные боли были отмечены у 7 из 15 пациентов (46,7%), что соответствует ретроспективным литературным данным. Данное различие является статистически значимым ($p<0,001$). Статистически достоверно также различие частоты развития костно-мышечных болей при сравнении с обобщенными данными по Нейпогену (7,5% против 24%, $p=0,0015$) (Рисунок 2). Несмотря на 1,7х различие с частотой развития костно-мышечных болей при введении Граноцита, это различие статистически недостоверно (7,5% против 13%, $p=0,12$)

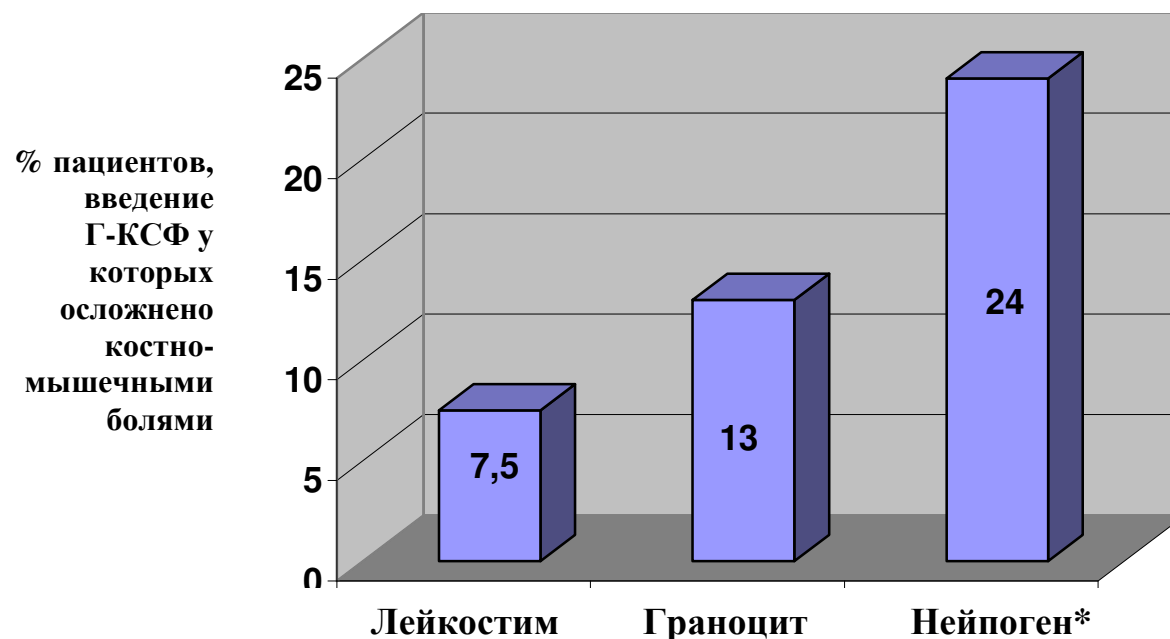
Таблица 17. Частота возникновения костно-мышечных болей при применении препаратов Г-КСФ.

Препарат	Источник	Число пациентов	Частота развития костно-мышечных болей	Превышение частоты развития костно-мышечных болей по отношению к Лейкостиму
Лейкостим	*	80	7,5%	-
Нейпоген	*	15	46,7%	6,2×
Нейпоген	Crawford et al, 1991 [1]	101	20%	2,7×
Нейпоген	Nguyen Bui et al, 1995 [2]	22	22%	2,9×
Нейпоген	Chevallier et al, 1995 [3]	61	50%	6,7×
Нейпоген	Crawford et al, 1997 [4]	45	40%	5,3×
Нейпоген	RxMed [5]	НД	24%	3,2×
Граноцит	Frampton et al, 1995 [6]	НД	13%	1,7×

* Данные клинического исследования, проведенного компанией «БИОКАД»

НД – нет данных

Рисунок 1. Частота возникновения костно-мышечных болей при применении препаратов Г-КСФ.



* усредненные данные литературы

Температурные реакции на введение препарата в проведенном компанией «БИОКАД» клиническом исследовании наблюдались после введения Лейкостима у 4 пациентов (5%) и после введения Нейпогена у 1 пациента (6,7%). По данным зарубежных плацебо-контролируемых исследований препаратов Г-КСФ, частота возникновения температурных реакций в группах исследуемых препаратов и плацебо не отличалась. Повышение температуры тела у данных больных может быть обусловлено как субклиническим инфекционным процессом, протекающим на фоне нейтропении, так и опухолевым заболеванием.

Таким образом, учитывая данные литературы, можно утверждать, что в группе пациентов, которым вводился Лейкостим, частота возникновения побочных эффектов не имела значительных отличий от ретроспективных введений плацебо. Следовательно, миалгии и оссалгии, как и повышение температуры тела, могут не рассматриваться в качестве характерных осложнений применения Лейкостима. В то же время, частота возникновения костно-мышечных болей при введении Лейкостима значительно ниже таковой при введении других препаратов Г-КСФ.

Данное обстоятельство может служить обоснованием для рекомендации применения Лейкостима у пациентов с костно-мышечными болями после введения других препаратов Г-КСФ в анамнезе, а также у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися костно-мышечными болями (опухолевое поражение костей или костного мозга, а также сопутствующие заболевания).

Литература

1. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. N Eng J Med 1991;325:164-70.
2. Nguyen Bui B, Chevallier B, Chevreau C, Krakowski I, Peny A-M, Thyss A, et al. Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. J Clin Oncol 1995;13:2629-36.
3. Chevallier B, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Fumoleau P, Kerbrat P, et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. J Clin Oncol 1995;13:1564-71.
4. Crawford J, Kreisman H, Garewal H, Jones SE, Shoemaker D, Pupa MR, et al. The impact of filgrastim schedule variation on hematopoietic recovery post-chemotherapy. Ann Oncol 1997;8:1117-24.
5. RxMed entry for Neupogen: [http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monographs/CPS-%20\(General%20Monographs-%20N\)/NEUPOGEN.html](http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monographs/CPS-%20(General%20Monographs-%20N)/NEUPOGEN.html)
6. Frampton JE, Yarker YE, Goa KL. Lenograstim. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia and related clinical settings. Drugs. 1995 May;49(5):767-93.

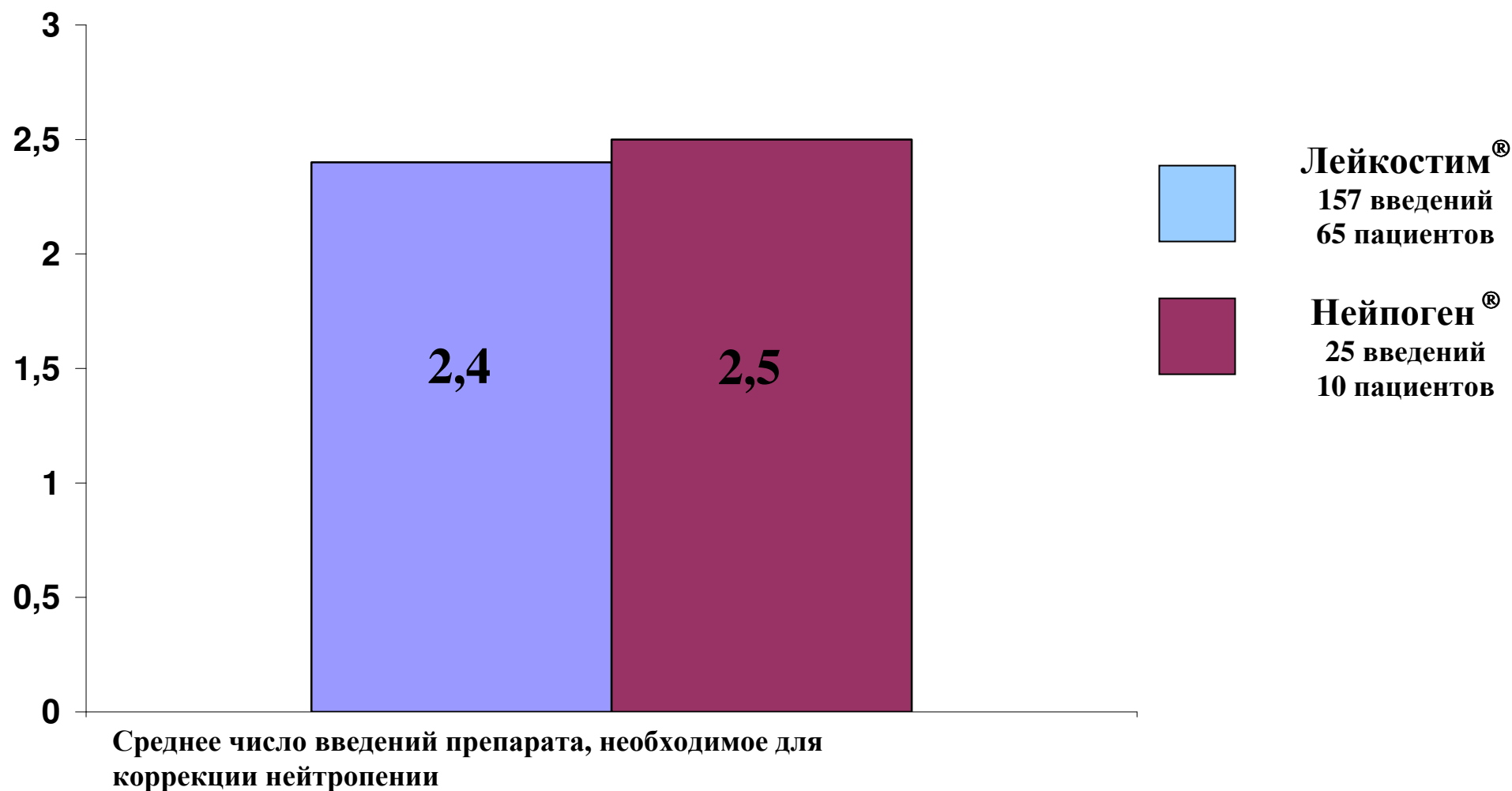
13.2. Сравнительная оценка эффективности исследуемых препаратов

Применение обоих препаратов позволило нормализовать показатели нейтрофилов и лейкоцитов у 100% больных. Лишь в одном случае при применении Лейкостима было зарегистрировано инфекционное осложнение, однако оно развилось у пациента с предшествовавшим тяжелым иммунодефицитом. Оно было полностью купировано в процессе применения Лейкостима и не повлекло за собой отсрочки проведения следующего курса химиотерапии.

На рисунке 2 представлены данные о среднем количестве введений Лейкостима® и Нейпогена®, потребовавшемся для выхода из нейтропении. В данный анализ не включены пациенты, получавшие препараты Г-КСФ в качестве средства первичной профилактики нейтропении при проведении дозоинтенсивной химиотерапии BEACOPP усиленный (база исследования №1). Среднее число введений Лейкостима® и Нейпогена®, необходимых для коррекции нейтропении, примерно равно (Рисунок 2). Это свидетельствует о близкой терапевтической эффективности данных препаратов.

Следует отметить, что в случае применения Лейкостима® и Нейпогена® для профилактики и лечения нейтропении (база исследования №1) ликвидация нейтропении к планируемому сроку начала следующего курса химиотерапии, была достигнута при применении обоих препаратов у всех пациентов.

Рисунок 2. Среднее количество введений Лейкостима® и Нейпогена® на одного больного.



14. Заключение

Результаты клинического исследования препарата Лейкостим® свидетельствуют о следующем:

- Отечественный препарат Лейкостим® безопасен и хорошо переносится при введении в полной терапевтической дозе (5 мкг/кг массы тела в сутки). Частота возникновения побочных реакций составила 4% (8 на 200 инъекций), при этом они были ожидаемы и имели слабую выраженность.
- В процессе применения Лейкостима® в данном исследовании частота возникновения побочных эффектов была ниже в сравнении с препаратом Нейпоген®.
- Учитывая небольшое количество и малую выраженность побочных эффектов, Лейкостим® может использоваться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.
- Применение препарата Лейкостим® у больных с нейтропенией, ассоциированной с химиотерапией, позволило нормализовать число нейтрофилов в периферической крови у 100% больных, как и при применении препарата Нейпоген®. Эффект применения препарата Лейкостим® был выраженным и стабильным, что дало возможность своевременно начать последующие курсы химиотерапии.
- Число введений препарата, необходимых для нормализации показателей нейтрофилов и лейкоцитов, при использовании Лейкостима® и Нейпогена® примерно равно.
- Применение препаратов Лейкостим® и Нейпоген® в целях первичной профилактики нейтропении позволило с примерно равной эффективностью достичь нормальных показателей числа нейтрофилов на +22 день цикла химиотерапии BEACOPP усиленный у 100% больных.

На основании изучения безопасности, переносимости и терапевтической эффективности препарата Лейкостим® получены убедительные доказательства его клинической эффективности, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в клинической практике при лечении нейтропении, ассоциированной с химиотерапией у больных злокачественными новообразованиями.

15. ВЫВОДЫ

1. Лейкостим[®] безопасен и обладает хорошей переносимостью при применении для лечения и профилактики нейтропении, ассоциированной с химиотерапией по поводу онкологического заболевания.
2. Лейкостим[®] обладает высокой эффективностью для лечения и профилактики нейтропении, ассоциированной с химиотерапией.
3. Препарат Лейкостим[®] может быть рекомендован к применению для лечения, а также для первичной и вторичной профилактики нейтропении, ассоциированной с химиотерапией.
4. Учитывая небольшое количество и малую выраженность побочных эффектов, Лейкостим[®] может использоваться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.
5. Лейкостим[®] не уступает препарату сравнения Нейпоген[®] по показателям переносимости и эффективности.